

**12**

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

**21** Anmeldenummer: **81810443.2**

**51** Int. Cl.<sup>2</sup>: **A 61 K 9/32, A 61 K 9/36,**  
**A 61 K 9/52**

**22** Anmeldetag: **06.11.81**

**30** Priorität: **12.11.80 CH 8392/80**

**71** Anmelder: **CIBA-GEIGY AG, Patentabteilung Postfach,**  
**CH-4002 Basel (CH)**

**43** Veröffentlichungstag der Anmeldung: **19.05.82**  
**Patentblatt 82/20**

**84** Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE FR IT LI LU NL**  
**SE**

**72** Erfinder: **Kopf, Helmut, Dr., Waldhofstrasse 10,**  
**CH-4310 Rheinfelden (CH)**

**54** **Körnige Arzneimittel-Retardform.**

**57** Körnige Arzneimittel-Retardform, enthaltend einen granulierten oder kristallinen Arzneimittelwirkstoff, umhüllt mit wirkstoffabgabeverzögernden Hüllstoffen, wobei diese Hüllstoffe im wesentlichen aus einem homogenen Gemisch eines wasserunlöslichen, aber in Wasser dispergierbaren Polyacrylsäureesters und eines wasserunlöslichen aber im Wasser dispergierbaren Celluloseäthers bestehen.

**EP 0 052 075 A1**

dispergierbaren Celluloseäthers bestehen.

Die beiden erfindungsgemäss verwendeten Hüllstoffe sind einzeln als solche bekannt. Sie eignen sich alleine angewandt für die vorliegende Erfindung aber nicht. Der erstgenannte ist sehr thermoplastisch und damit hergestellte umhüllte Körner neigen zum Verkleben. Der zweitgenannte andererseits ergibt in gebräuchlichen Mengen und Verarbeitungsverfahren bei der vorliegenden Anwendung eine zu wenig retardierende Umhüllung. Es konnte somit nicht erwartet werden, dass die Kombination der für den vorliegenden Zweck einzeln nicht geeigneten Hüllstoffe ein in jeder Beziehung sehr gutes Resultat ergibt. So sind die erfindungsgemäss hergestellten Arzneimittelkörner freifliessend, unempfindlich gegen Feuchtigkeit, geschmacksneutral und sie erzielen die gewünschte verzögerte Wirkstoffabgabe mit grosser Gleichmässigkeit. Durch mikroskopische Untersuchung wurde ausserdem festgestellt, dass das einzelne Wirkstoffkorn sehr gleichmässig überzogen ist, so dass es im wesentlichen seine ursprüngliche Form beibehält. Somit kann mit homogenem Ausgangsmaterial leicht ein homogenes Endprodukt erzielt werden. Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht darin, dass die Hüllstoffe bei der Herstellung der erfindungsgemässen Produkte als wässrige Dispersion verwendet werden, was gegenüber sonst gebräuchlichen Hüllstoffen, die in organischen Lösungsmitteln dispergiert werden müssen, erhöhte Sicherheit und geringere Umweltbelastung mit sich bringt.

Als Wirkstoffe für die erfindungsgemässe körnige Arzneimittel-Retardform eignen sich besonders körnige oder kristalline Stoffe. Besonders geeignet sind feste Körner oder Monokristalle im Grössenbereich 0,3 - 2 mm (Durchmesser), die eine gewisse mechanische Festigkeit aufweisen, was von besonderer Bedeutung ist, wenn die überzogenen Körner anschliessend zu Presslingen verarbeitet werden.

Als Hüllstoffe eignen sich besonders einerseits Polyacrylsäureester der Formel

Weiter können natürlich dem Hüllstoffgemisch auch sonstige Hilfsstoffe in geringen Mengen, wie z.B. Farbstoffe oder Aromastoffe zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäss hergestellten Arzneimittelkörner können als solche in den Handel gebracht werden, zur individuellen Dosierung und gegebenenfalls zur Einarbeitung in Nahrungs- oder Genussmittel. Die Handelsform wäre dann in üblichen Feststoffbehältern enthalten, und zwar mit oder ohne Dosiervorrichtung. Zur vordosierten Abgabe der Arzneimittelkörner eignen sich auch Kapseln.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Arzneimittelkörner kann in an sich bekannter Weise erfolgen, also in den für diesen Zweck bekannten Wirbelschicht-Sprühapparaten oder in Dragierkesseln. Das Hüllstoffgemisch wird als wässrige Dispersion bei Raumtemperatur zugeführt. Das Versprühen erfolgt am besten mit Luft von einer Temperatur von 25 bis 30°C. Es kann nach dem Gleichstrom- oder Gegenstromprinzip gearbeitet werden; bevorzugt wird aber das erstere. Auf diese Weise werde ohne weiteres die einzelnen Körner erhalten, d.h. eine unerwünschte Agglomeration zu Granulaten erfolgt nicht.

Ueberraschenderweise lassen sich die erfindungsgemäss hergestellten Arzneimittelkörner zusammen mit einem Sprengmittel mit hohen Sprengstoff- und Bindemittleigenschaften und mit den sonst für die Tablettierung üblichen Hilfsstoffen innerhalb eines weiten Dosisbereiches leicht zu Formkörpern, wie z.B. Tabletten oder kapsel- oder stäbchenförmigen Presslingen verpressen. Die so hergestellten Formkörper haben die Eigenschaften, dass sie bereits schon im Magen des so Behandelten rasch wieder in Einzelkörner zerfallen und sich somit gut verteilen. Auf diese Weise wird eine örtliche Ueberkonzentration des Wirkstoffes im Verdauungstrakt verhindert und für eine gleichmässige,

Als erfindungsgemäss zu verarbeitende Arzneimittelwirkstoffe von Granulatform bzw. Kristallen geeigneter Grösse eignen sich im Prinzip alle, die für eine perorale Abgabe geeignet sind und für die eine verzögerte Abgabe im Magen-Darmtrakt erwünscht ist. Besonders vorteilhaft ist die vorliegende Erfindung jedoch bei Verwendung von Wirkstoffen, die bei höherer Konzentration lokale Reizungen der Schleimhäute im Magen-Darmtrakt verursachen können, und die in grossen Einzeldosen verabreicht werden. Dies trifft z.B. für Kaliumchlorid zu, das bei Kaliummangelzuständen verabreicht wird, oder für Lithiumsalze in der Psychotherapie.

#### Beispiel 1

##### Zusammensetzung:

	<u>pro Dosis</u>	<u>pro Ansatz</u>
Kaliumchloridkristalle mit Teilchengrössen von 0,5-1,2 mm	600,0 mg	1200,0 g
Eudragit <sup>®</sup> E30D Feststoff	108,0 mg	216,0 g (720 g Dispersion)
Aquacoat <sup>®</sup> ECD 30 Feststoff	33,0 mg	66,0 g (220 g Dispersion)
Aerosil <sup>®</sup> 200	4,0 mg	8,0 g
	<hr/> 745,0 mg	<hr/> 1490,0 g

##### Herstellung:

1. Kaliumchlorid vorlegen.
2. Eudragit<sup>®</sup> E30D und Aquacoat<sup>®</sup> ECD30 unter schwachem Rühren mischen.
3. 1. mit 2. besprühen im Wirbelschichtgranulator (Wirbelschichtgranulator Aeromatik ST 7):
  - im Gleichstrom sprühen
  - die Mischung der beiden Dispersionen während des Sprühvorganges rühren
  - Zulufttemperatur 28°C
  - Durchsatz ca. 8g/Minute

Eigenschaften

Freifliessend, geschmacklos.

Freigabeeigenschaften von Kaliumchlorid (Vanderkamp Zerfallstester, in Wasser von 37°C):

nach 1 Stunde      ca. 38%  
 nach 2 Stunden     ca. 74%  
 nach 3 Stunden     ca. 96%.

Abfüllung in Gelatinekapseln: wie Beispiel 1.

Beispiel 3:Zusammensetzung:

	Dosis mg/Ansatz g
Pirprofenkristalle (0,5 mm)	600.0 mg/g
Eudragit <sup>®</sup> E30D Feststoff	24.0 mg/g (80 g Dispersion)
Aquacoat <sup>®</sup> ECD-30 Feststoff	6.0 mg/g (20 g Dispersion)
Aerosil <sup>®</sup> 200	<u>5,0 mg/g</u>
	635.0 mg/g

Herstellung:

1. Pirprofen vorlegen.
2. Eudragit <sup>®</sup> E 30 D und Aquacoat <sup>®</sup> ECD 30 unter schwachem Rühren vermischen.
3. 1. und 2. besprühen im Wirbelschichtgranulator Aeromatik Strea 1:
  - im Gleichstrom sprühen
  - Zulufttemperatur 35°C
  - Durchsatz ca. 8 g/Minute
4. Trocknen bei 35°C Zulufttemperatur (Wirbelschichttrockner Strea 1) ca. 10 Min.
5. Trockene umhüllte Körner mit Aerosil <sup>®</sup> 200 während 10 Minuten mischen.
6. Mischung 5. durch Sieb 2,0 mm sieben.

Patentansprüche

1. Körnige Arzneimittel-Retardform, enthaltend einen granulierten oder kristallinen Arzneimittelwirkstoff, umhüllt mit Wirkstoffabgabeverzögernden Hüllstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass diese Hüllstoffe im wesentlichen aus einem homogenen Gemisch eines wasserunlöslichen, aber in Wasser dispergierbaren Polyacrylsäureesters und eines wasserunlöslichen aber in Wasser dispergierbaren Celluloseäthers bestehen.
2. Körnige Arzneimittel-Retardform gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Hüllstoffgemisch im wesentlichen aus Poly(H + meth)-acrylsäure(methyl + äthyl)estern und Aethylcellubse im Gewichtsverhältnis 2,5 : 1 bis 5 : 1 besteht.
3. Körnige Arzneimittel-Retardform gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Mischungsverhältnis der Hüllstoffe 3 : 1 beträgt.
4. Körnige Arzneimittel-Retardform gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Hüllstoffgemisch noch kolloidales Siliziumdioxid enthält.
5. Körnige Arzneimittel-Retardform gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneimittelwirkstoff Kaliumchlorid im Grössenbereich 0.3 - 1.2 mm Durchmesser ist.
6. Körnige Arzneimittel-Retardform gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneimittelwirkstoff Kaliumchlorid im Grössenbereich 0.5 - 1.2 mm Durchmesser ist.
7. Körnige Arzneimittel-Retardform gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneimittelwirkstoff Pirprofen ist.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0052075

Nummer der Anmeldung

EP 81 81 0443

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
Y	DE - A - 2 336 218 (BYK GULDEN LOMBERG)  * Seite 4, Absatz 2 - Seite 6, Absatz 3; Seite 7, Tabelle, Verbindung Nr. 7; Seite 11, Absatz 2 - Seite 13, Absatz 2; Seite 19, Absatz 3 - Seite 20, Abbildung 1; Beispiel 2, Ansprüche 1-14 *	1-8	A 61 K 9/32 9/36 9/52
Y	US - A - 4 140 756 (MEAD JOHNSON)  * Spalte 2, Zeilen 3-9; Spalte 3, Zeile 58 - Spalte 4, Zeile 32; Spalte 5, Zeilen 1-9; Spalte 5, Zeilen 36-48; Spalte 6, Zeilen 35-51; Beispiele 1,2 *	1-8	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)  A 61 K 9/00
A	FR - A - 2 390 959 (PRUGNAUD)  * Seite 3, Zeile 31 - Seite 4, Zeile 11; Seite 4, Zeile 30 - Seite 5, Zeile 29 *	1-3	
A	EP - A - 0 008 780 (SHIN-ETSU)  * Seite 1, Absatz 1; Seite 2, Absatz 4, Seite 4, Absatz 3; Ansprüche 1,3,4,14 *	1,2	KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 82, Nr. 10, 10. März 1975, Zusammenfassung Nr. 64453a, Seite 469 Columbus, Ohio, US K. LECHMANN et al.: "Use of aqueous dispersions of synthetic materials to coat drug forms"	./.	&: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	19-02-1982	CONTET	